

Tratamiento de la anemia en pacientes en diálisis

P. Sánchez-Borque^a, A. Sánchez-Casajús^b

Introducción

La anemia es un hallazgo casi constante en los pacientes en insuficiencia renal crónica (IRC) que se incrementa con la disminución del filtrado glomerular. Se caracteriza por presentar, desde el punto de vista hematológico, células normocrómicas y normocíticas, hematíes ocasionalmente densos y deformados, con espículas 'en casco', posiblemente debido a interferencias tóxicas en la estructura de la membrana, y la médula ósea puede aparecer como normo o hipocelular en su serie eritroide [1]. Se acompaña de una variada sintomatología; puede observarse un cuadro de mal estado general, cansancio, menor tolerancia al ejercicio, depresión, disfunción sexual o anorexia junto con una serie de fenómenos (disminución de la viscosidad de la sangre, aumento de la precarga con aumento del llenado del ventrículo izquierdo (VI), disminución de las resistencias periféricas y disminución de la liberación de oxígeno) que conducirán a la instauración de la enfermedad cardiovascular, que produce fundamentalmente hipertrofia/dilatación del ventrículo izquierdo.

En su etiología se han implicado varios factores. Si bien el principal es un déficit o inadecuada producción de eritropoyetina (EPO) [1], existen otros que colaboran o agravan su desarrollo como son el déficit de hierro, hemorragias, acortamiento de la vida media de los hematíes, déficit de folatos o vitamina B₁₂ (macrocitosis), hiperparatiroidismo, intoxicación aluminica, situación inflamatoria, o hipotiroidismo, así como cierto grado de hemólisis, cambios en el volumen plasmático o pérdidas de sangre por roturas de dializador, por lo que su diagnóstico exige el cribado de otras causas de anemia o de su descompensación.

Eritropoyetina

La eritropoyetina (EPO) es una glicoproteína secretada por las células endoteliales de los capilares peritubulares del córtex renal bajo condiciones hipoxémicas, si bien los mecanismos celulares que implican su estimulación, producción y liberación no son todavía bien conocidos. Dicha glicoproteína regula la tasa de proliferación y diferenciación de los precursores eritroides en la médula ósea.

^a Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander, Cantabria. ^b Servicio de Nefrología. Hospital San Millán. Logroño, La Rioja, España.

Correspondencia:

Dr. A. Sánchez-Casajús. Servicio de Nefrología. Hospital San Millán. Avda. Autonomía de La Rioja, 3. E-26004 Logroño, La Rioja. E-mail: asanchez@hsm.seris.es

© 2005, SEDYT

Jacobs et al [2] fueron los primeros en demostrar la participación del riñón en la producción de EPO y control de la eritropoyesis a través de un mecanismo de *feedback* entre riñón y médula ósea; se determina su producción por la relación entre requerimientos y suministro de oxígeno tisular de tal forma que, cuando la oxigenación tisular desciende, el número de células renales productoras de EPO se incrementa favoreciendo el aumento de su producción y, al elevarse su concentración plasmática, actúa sobre los precursores eritroides en la médula ósea aumentando el número de hematíes y por lo tanto mejorando la hipoxia tisular [3-6].

Si se tiene en cuenta la producción de EPO en el riñón, se entiende que la pérdida de su masa funcionante lleve consigo una disminución en la producción de esta hormona y por tanto de la eritropoyesis. La anemia suele ser bien tolerada hasta los estadios finales de insuficiencia renal debido a la puesta en marcha de mecanismos compensatorios entre los que se encuentra la redistribución del flujo sanguíneo y desplazamiento de la curva de disociación de la Hb hacia la derecha [7,8]; se ha de tener en cuenta que el impacto clínico varía en relación con la tolerancia individual, el ejercicio físico o la presencia de enfermedad cardiovascular o respiratoria. Con todo ello, en la insuficiencia renal el estudio de la anemia debe iniciarse cuando es capaz de generar morbilidad, lo cual, en términos generales, sucede cuando los indicadores de eritropoyesis decaen por debajo del 80% del valor medio de la normalidad; se acepta en la práctica un hemato-

crito (Hto) < 36% o una hemoglobina (Hb) < 12 g/dL [9-11].

Hasta 1985 en que Jacobs et al [2] clonaron el gen que codifica la eritropoyetina, el tratamiento de la anemia se reducía a transfusiones repetidas cuando la anemia era sintomática, aportes de hierro, complejos vitamínicos y andrógenos (nandrolona y testosterona) con las consiguientes limitaciones y posibles efectos secundarios, especialmente neoplasias, hepatopatías, acné, virilización en la mujer, sobrecarga de hierro, creación de anticuerpos o dependencia de transfusiones [12], a pesar de lo cual se obtenían, en general, pobres resultados.

Beneficios

Eschbach y Winearls et al en 1986 utilizaron por primera vez la EPO por recombinación genética (rHuEPO) en pacientes en hemodiálisis; se amplió la experiencia a partir de 1989 cuando se pudo disponer en proporciones industriales [13,14] con claros beneficios para los enfermos desde las primeras publicaciones, que en España datan de 1989 [15,16]. A principios de la década de los 90 se publicaron los resultados de los primeros estudios multicéntricos sobre calidad de vida en pacientes tratados con rHuEPO en los que se utilizaban, entre otros, la escala de Karnofsky, el perfil de salud de Nottingham, el SIP relacionado con la alimentación o los cuestionarios sobre situación laboral.

Los resultados comprobaron una mejoría significativa en el nivel de actividad y energía, mejoría del sueño, movi-

Tabla I. Beneficios.

Mejoría de la calidad de vida
Prevención/disminución de la enfermedad cerebrovascular
Retardo de la progresión de la insuficiencia renal

lidad o relaciones sociales, así como el estado percibido de salud cuando se alcanzaba un Hto del 32-38% [17,18]. Diversos estudios que usaron tests neurofisiológicos en pacientes en diálisis han demostrado que, si se aumentaba la Hb/Hto a niveles recomendados por las guías europeas [19], se conseguía una clara mejoría en su función cognoscitiva y en electroencefalografía [20,21] achacable a la liberación de oxígeno en el cerebro. Otros estudios han demostrado la mejoría que experimentan los pacientes en su función sexual [22-24].

Algunos autores han sugerido que la anemia, por sí misma, es un factor de riesgo de desarrollo de la insuficiencia renal crónica en etapas terminales [25], así como que su corrección por la EPO puede aminorar su progresión al disminuir la fibrosis intersticial estimulada por la hipoxia [26,27], corroborado clínicamente en un estudio realizado por Levin et al [28] sobre el impacto de diversos factores de riesgo en la progresión de la IRC, en la que observó que los pacientes con niveles bajos de Hb presentaban una inclusión más precoz en diálisis (Tabla I).

Asimismo, existe evidencia de que la anemia es un factor de riesgo cardiovascular al producir hipertrofia/dilatación ventricular izquierda o insuficiencia car-

díaca [27-30], si bien un estudio realizado por Besarab et al [22] en el que implicaban un aumento de la mortalidad o de primer infarto en relación con hemocritos normales dificultó el consenso en el objetivo que se debía alcanzar, a pesar de otros trabajos que demostraron que, con llegar a hemocritos del 42%, se obtenía una mejoría en la calidad de vida, capacidad de ejercicio y función cardíaca [22,31-34] sin los resultados negativos comentados en el grupo de Besarab. A esto se añadió el estudio canadiense [17] en el que, aunque la corrección de la anemia no aumentaba la mortalidad de los pacientes, tampoco se evidenciaba mejoría de la HVI. Probablemente la disparidad de resultados sugiere que debe actuarse en prediálisis de forma precoz para obtener beneficios, y evitar niveles avanzados de anemia [35], puesto que los niveles bajos de hemoglobina junto con la exposición al medio urémico pueden conducir a cambios irreversibles en la estructura y función miocárdica [36,37].

Si bien es cierto que la pobre función física en los IRC no sólo se debe a la anemia, sino también a otros factores entre los que se encuentra la polineuropatía o a la cardiopatía, la terapia con rHuEPO ha demostrado el aumento de la capacidad de trabajo y ejercicio aeróbico como resultado de un incremento en el transporte de oxígeno al tejido muscular [38].

Metabolismo del hierro

Si para la formación de nueva hemoglobina es indispensable una adecuada dis-

ponibilidad de hierro, en el estudio de la anemia es indispensable conocer el metabolismo férrico para su corrección en caso de déficit (Tabla II), para lo cual disponemos de indicadores que nos orientan hacia su biodisponibilidad (índice de saturación de la transferrina), depósitos (ferritina) o hierro transferido (tanto por ciento de eritrocitos hipocromos o hemoglobina reticulocitaria), aunque la presencia de ciertos procesos clínicos, con mediadores inflamatorios, infecciones o neoplasias entre otros, podrán alterar alguno de ellos, por lo que es aconsejable el estudio de todos ellos. Los criterios indicativos de déficit de hierro presentan ciertas divergencias, si bien las guías médicas [39,40] nos documentan la evidencia de que, en la insuficiencia renal, valores por debajo de 100 ng/mL de ferritina, índice de saturación de la transferrina < 20% o un porcentaje de eritrocitos hipocromos < 10% [41,42] son indicativos de déficit de hierro, y aconsejan que al menos dos marcadores sean indicativos, en cuyo caso deberá tratarse la ferropenia antes de iniciar la terapia con EPO.

Los objetivos del tratamiento con hierro implicarán una correcta reposición de los depósitos de hierro para favorecer la respuesta a la EPO con las menores dosis posibles, para lo cual deberá mantenerse la ferritina entre 100-300 ng/mL sin superar los 500-600 ng/mL ya que pueden entrañar riesgo sin aumento de eritropoyesis, salvo que se observase incremento de eritrocitos hipocromos; el índice de saturación de la transferrina nunca será menor de 20% (ni superará el 50%) y finalmente en

Tabla II. Indicadores del metabolismo del hierro.

Fe ⁺⁺ biodisponibilidad	Índice de saturación de transferrina
Fe ⁺⁺ de depósito	Ferritina
Fe ⁺⁺ transferido	% eritrocitos hipocromos

cuanto a la tasa de eritrocitos hipocromos, si bien se intentará que esté por debajo del 5%, hay consenso en admitir valores por debajo del 10% [39,40].

Para la ferropenia disponemos de la administración por vía oral, de escasa absorción; se aconseja la ingesta de 200 g/día en una o tres tomas, preferentemente dos a tres horas después de las comidas, especialmente cuando los pacientes reciben también sales cálcicas para el tratamiento de la osteodistrofia [39]. Sin embargo, la administración oral no siempre surte el efecto deseado, por lo que deberá elegirse la vía endovenosa en pacientes con mala tolerancia o con importante déficit de hierro. La dosis y pauta de tratamiento dependerá de la naturaleza de la sal férrica de que se disponga en cada país (Fe-dextrano, Fe-gluconato o Fe-sacarosa), y se deberá prestar especial atención a evitar posibles efectos adversos por hipersensibilidad, para lo cual es aconsejable conocer su tolerancia mediante la infusión en la primera dosis de la cuarta parte con la correspondiente dilución. Igualmente debe evitarse la sobrecarga de hierro, tanto por su acúmulo en órganos y depósitos así como por el efecto oxidativo descrito, lo cual implicaría un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular [43].

Tabla III. Objetivos.

Tiempo en alcanzarlos: dos a cuatro meses
Hb > 12 g/dL; Hto > 36%
Hb > 11 g/dL, al menos en el 85% de los pacientes
Ferritina: 100-300 ng/dL
IST > 20% (no exceder el 50%)
Eritrocitos hipocromos > 10%

Niveles óptimos

Niveles óptimos son aquellos que permiten obtener los máximos beneficios junto con mínimos efectos secundarios y al menor coste posible. Deberían estar individualizados y basarse en datos objetivos, como son la calidad de vida, mejoría de la función cardíaca o criterios de morbimortalidad a largo plazo. La normalización del Hto/Hb no es asumible en la totalidad de pacientes en insuficiencia renal, pues depende de la situación del enfermo, la edad, el sexo, la actividad física o factores de comorbilidad, especialmente en situaciones tales como pueden ser la diabetes, cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica, en cuyo caso puede aconsejarse mantener la Hb entre 11-12 g/dL o, en otras como la enfermedad de células de Sickle, no sobrepasar los 9 g/dL [30]. En la mayoría de los pacientes, las guías de buena práctica médica [39,40] aconsejan alcanzar un Hto del 36% y Hb > 12 g/dL, con el límite mínimo en 11 g/dL, y ferritina entre 100-300 ng/mL. Si partimos de la base de que el organismo de una persona normal ha ajustado el hemato-

crito entre el 41-47% para mantener un buen transporte y liberación de oxígeno, el descenso de estos valores acarreará, al menos en teoría, un cambio de adaptación consistente en un aumento de gasto cardíaco con la consiguiente HVI y aumento de mortalidad cardiovascular, a pesar de lo cual todavía está por definirse el Hto/Hb óptimo que se ha de alcanzar, con un mayor consenso en que la hemoglobina debe estar por encima de 11 g/dL [44] (Tabla III).

Dosis y vía

Diversos grupos han observado que la ruta de administración tiene efecto sobre los requerimientos de la dosis. La mayoría de estos estudios han demostrado que debido a su farmacocinética, comparada con la vía intravenosa, se requiere una dosis más baja cuando se utiliza la vía subcutánea para mantener los mismos hematocritos que oscila alrededor del 30% [45-47], si bien en presencia de obesidad puede alterarse su absorción. La EPO por vía intravenosa tiene una vida media de 5-11 horas y una aclaración mayor, por lo que su vida media desciende, mientras que por vía subcutánea la vida media es de 19-25 horas con un pico máximo alrededor de las 18 horas, lo que contribuye a sostener la estimulación de células progenitoras. Cuando se utiliza la vía intraperitoneal, en CAPD, la concentración plasmática se detecta al cabo de una o dos horas, y se alcanzan las concentraciones pico pasadas 12 horas desde su administración [48].

La dosis inicial recomendada dependerá de la intensidad de la anemia y tipo de tratamiento dialítico que se realice, así como de la vía de la administración, por lo que suele oscilar entre 50-150 UI/kg/semana en dos o tres dosis; se aconseja una revisión analítica quincenal, con aumento de la dosis en un 25-50% si el incremento de Hb es menor de 0,7 g/dL o del Hto menor del 2% mientras que, si excede del nivel deseado o la Hb aumenta más de 2,5 g/dL, se disminuye en un 25-50% [39,40]; los pacientes pediátricos menores de 5 años requieren normalmente dosis más altas (300 UI/kg/semana).

Es aconsejable alcanzar el objetivo de niveles de Hb entre los dos a cuatro meses una vez iniciado el tratamiento y evitar incrementos rápidos o excesivos, especialmente en pacientes con riesgo cardiovascular [22].

Resistencia

La resistencia o hiporrespuesta se puede definir empíricamente como una elevación de la Hb inferior a 2 g/dL tras dos meses de tratamiento a una dosis suficiente (> 150 UI/kg/semana) en un paciente con depósitos adecuados de hierro [49]. La causa más común es el déficit de hierro [50]. Sin embargo, hay otras causas que deben valorarse cuando no se consiguen los niveles de Hb deseados (Tabla IV). El uso de membranas de diálisis bioincompatibles así como de membranas biocompatibles de alta permeabilidad, si existe contaminación bacteriana del líquido de diálisis, pro-

Tabla IV. Causas de resistencia a EPO.

Ferropenia (absoluta o funcional)
Déficit de vitamina B ₁₂ /ácido fólico
Hemorragias ocultas
Desnutrición
Hiperparatiroidismo
Neoplasias
Incumplimiento terapéutico
Anticuerpos anti-EPO/aplasia
Infección/inflamación

voca una activación monocitaria con secreción de citocinas que conlleva una menor respuesta a la utilización de rHuEPO. La intoxicación por aluminio [50] agrava la anemia y disminuye el volumen corpuscular medio y la concentración de Hb corpuscular media. Hay estudios que sugieren que puede interferir la eritropoyesis [51] al compartir, junto con el hierro, el transporte por la transferrina. El hiperparatiroidismo secundario empeora la anemia por resistencia a su acción, mientras que el hipotiroidismo puede empeorar la anemia de la IRC y aumentar los requerimientos de rHuEPO, situación que mejora con el tratamiento sustitutivo hormonal. En infecciones y procesos inflamatorios mediado por una producción inadecuada de citocinas, al disminuir la producción de EPO endógena, inducen una resistencia a su acción en las células progenitoras eritroides. Finalmente, también deben descartarse otras causas, menos frecuentes, como la presen-

cia de enfermedades malignas, mielomas, etc. [50], hemólisis, malnutrición y déficit vitamínico (vitamina B₁₂, ácido fólico).

El uso de agentes quimioterápicos se ha asociado tanto con hiporrespuesta como con una disminución de producción de EPO endógena [48]. La ciclosporina (CyA) disminuye la secreción endógena de EPO [52] y la azatioprina empeora la anemia debido a un aumento de eritropoyesis ineficaz [53].

Algunos autores han comunicado que en pacientes hipertensos tratados con inhibidores de la enzima de conversión necesitan dosis mayores de rHuEPO para alcanzar un Hto similar (hay una interrelación entre IECA y RAA que funcionaría como un *feedback*) [54]. Sabemos que el captopril favorece el aumento plasmático de factores que frenan la hematopoyesis y aquí la angiotensina II puede estimular el crecimiento *in vivo* de células progenitoras de la eritropoyesis. La infección/inflamación aguda o crónica de cualquier etiología son factores bien conocidos de resistencia a la acción de la hormona, pero tiene interés resaltar que los HVC + requieren dosis menores que los no infectados, al igual que ocurre con la poliquistosis renal [54]

El déficit de ácido fólico y vitamina B₁₂, la presencia de hemólisis producida por una anomalía en la membrana del eritrocito, esplenomegalia con hipersplenismo (consecuencia de la formilina procedente de ciertos dializadores) pueden, igualmente, ser causas que agraven la anemia o dificulten su control [42].

Efectos secundarios

La aparición de efectos adversos con las dosis recomendadas son poco frecuentes. El efecto indeseado más característico es el de la aparición de un síndrome pseudo-gripal, más frecuente cuando se utiliza la inyección intravenosa; aparece aproximadamente en un 10% de los casos y se aconseja el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. Desde las primeras publicaciones se observó un aumento del número de complicaciones trombóticas [15,16,55], casi todas relacionadas con los accesos vasculares, especialmente en pacientes con prótesis, por lo que se aconseja en estos casos el uso de agentes antiplaquetarios. Con la rHuEPO se han descrito también otros efectos secundarios como el acortamiento del tiempo de sangría, aumento de agregación plaquetaria y aumento pasajero de FvW y fibrinógeno. En un 2% de pacientes con historia previa se describió la aparición de encefalopatía hipertensiva con cefalea, visión borrosa y convulsiones, lo cual no parece que contraindique el tratamiento con EPO [56].

La rHuEPO puede incrementar la TA, al menos, en un 23% de los pacientes [39,42] y suele aparecer en los primeros tres meses de tratamiento estabilizándose posteriormente [57]. Probablemente es debido a diversos factores, como el aumento de la masa de hematíes e hipervolemia inducida por la EPO junto con un aumento de la viscosidad sanguínea [58], al incremento de la resistencia vascular y de los niveles plasmáticos de sustancias vasoactivas, como la endotelina [31,59], así como a un aumento de

la respuesta vascular a la norepinefrina [32] que, aunque no ha sido confirmado por todos los investigadores, también pudiera contribuir.

En noviembre de 2001, la Agencia Española del Medicamento (ref. 2002/08) comunicó la aparición de 141 casos de aplasia pura de células rojas solamente en pacientes con IRC en los que se había utilizado EPO-alfa por vía subcutánea (muy escasos por vía intravenosa), debida a la aparición de anticuerpos, por lo que, en pacientes con pobre res-

puesta a la rHuEPO, además de investigar las típicas causas ya comentadas (déficit de folato o hierro, aluminio, infección/inflamación, hemólisis, hemorragias, etc.) se deberá realizar un estudio de médula ósea y de anticuerpos para descartar la presencia de aplasia, la cual responde pobremente a la terapia inmunosupresora y manifiesta una prolongada dependencia de transfusiones. No es aconsejable cambiar de EPO debido a la existencia de reactividad cruzada con otras EPO [60].

Bibliografía

1. Sánchez-Casajús A. Alteraciones hematológicas en la insuficiencia renal crónica. *Rev Med Univ Navarra* 1978; 22: 297-303.
2. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313: 806-10.
3. Miyake T, Kung CKH, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; 252: 5558-64.
4. Anagnostou A. Erythropoietin hormone produced by the kidney. *Sem Nephrol* 1985; 5: 104-14.
5. Lacombe C, Da Silva JL, Bruneval P, Fournier JG, Wendling F, Casadevall N, et al. Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. *J Clin Invest* 1988; 81: 620-3.
6. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1339-44.
7. Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 1985; 28: 1-5.
8. Erslev AJ, Besarab A. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 622-30.
9. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-44.
10. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1775-80.
11. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2753-8.
12. Sánchez-Casajús A. Alteraciones hematológicas en la insuficiencia renal. In Lasiera J, Cuevas B, ed. *Hematología abreviada*. Logroño; 1997. p. 183-8.
13. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986; 2: 1175-8.
14. Eschbach JW. Erythropoietin: the promise and the facts. *Kidney Int* 1994; 45 (Suppl 44): S70-6.
15. Sánchez-Casajús A, Barrau J, Gómez Alamillo C, Jaurrieta F. Anemia y eritropoyetina. *Nefrología* 1989; 9: 342-3.
16. Sánchez-Casajús A, Barrau J, Gómez C, Jaurrieta F. Respuesta inicial al tratamiento con eritropoyetina en la anemia de la insuficiencia renal crónica. *Sangre* 1990; 35: 82-4.

17. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving hemodialysis. *Br Med J* 1990; 300: 573-8.
18. Moreno F, Valderrábano F, Aracil FJ, Pérez R. Influence of hematocrit on quality of life on hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1034.
19. Jacobs C, Hörl WH, Macsougall IC, Valderrábano F, Parrondo I, Abraham IL, et al. European Best Practice Guidelines 9-13. Anemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 4): S32-42.
20. Grim G, Stockenhuber F, Schneeweiss B. Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1990; 38: 480-6.
21. Sagales T, Gimeno V, Planella MJ, Ragner N, Bartolome J. Effects of rHuEPO on Q-EEG and event-related potentials in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993; 44: 1109-15.
22. Besarab A, Bolton W, Browne J, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease receiving haemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-90.
23. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg LE, Becker GJ. Effect of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 1425-30.
24. Moreno F, Aracil FJ, Pérez R, Valderrábano F. Controlled study in the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting ESRD related anemia with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 548-56.
25. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 307-12.
26. Fine L, Orphanides C, Norman J. Progressive renal failure: the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int* 1998; 53 (Suppl 65): S74-S8.
27. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002; 61 (Suppl 80): S35-8.
28. Levin A, Singe J, Thompson CR, Ross H, Lewis H. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
29. Portoles J, Torralbo A, Martín P, et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in pre-dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 541-8.
30. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 250-6.
31. Eschbach JW, Glenny R, Ropertson T. Normalizing the hematocrit in hemodialysis patient with EPO improves quality of life and is safe. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:425 [abstract].
32. López JM, Carrera F. What should the optimal target hemoglobin be? *Kidney Int* 2002; 61 (Suppl 80): S39-43.
33. Pascual J, Teruel JL, Moya JL, Liaño F, Jiménez-Mena M, Ortuño J. Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis. A prospective study. *Clin Nephrol* 1991; 35: 280-7.
34. Martínez-Vea A, Bardají A, García C, Ridao C, Richard C, Oliver A. Long-term myocardial effects on correction of anemia with recombinant human erythropoietin in aged patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 353-7.
35. Fink JC, Blahut SA, Reddy M, Light PD. Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 348-55.
36. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999; 341:1276-83.
37. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M. Cardiac and arterial interactions in end stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600-08.
38. Bárány P, Pettersson E, Konarski-Svensson JK. Long-term effects on quality of life in haemodialysis patients of correction of anaemia with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 426-32.
39. NFK-DOQI. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl 3): 196-240.
40. European Best Practice Guidelines (EBPG). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 4): 32-42.
41. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-34.
42. Artamendi M, Gil A, Rodríguez F, Sierra M,

- Huarte E, Quemada M, et al. Distribución del hierro en pacientes en hemodiálisis. *Diálisis y Trasplante* 1996; 17: 13-6.
43. Stenvinkel P, Barany P. Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure; links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Suppl 5): S32-7.
 44. National Kidney Foundation. K/DOQI. Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl 1): S182-238.
 45. Moreno F, López-Gómez JM, Jofre R. Normalization of hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 335-42.
 46. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoietin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 439-46.
 47. Weiss LG, Clyne N, Filo JD, Frisenette-Fich C, Kurkus J, Svensson B. The efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoietin-beta: results from a randomized controlled multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2014-9.
 48. Aguilera JC, Rengel MA, Valderrábano F. Eritropoyetina. In Llach F, Valderrábano F, ed. *Insuficiencia renal crónica*. Madrid: Norma; 1990. p. 315-34.
 49. Paganini EP. Alteraciones hematológicas. In Daugirdas JT, Ing TS, ed. *Manual de diálisis*. Barcelona: Masson-Little Brown; 1996. p. 427-49.
 50. Valderrábano F. Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 1996; 50: 1373-91.
 51. Cannata JB, Díaz López JB. Insights in to complex aluminium and iron relationship. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 605-7.
 52. Almond HK, Taylor D, Kelsey S, Cunningham J. Treatment of erythropoietin resistance with cyclosporin. *Lancet* 1994; 343: 916-7.
 53. Anastassiades E, Howart D, Howart JE. Influence of azathioprine on the ferrokinetics of patients with renal failure before and after treatment with erythropoietin. *Nephron* 1994; 67: 291-6.
 54. Fernández-Gallego J, Ramos B, Ruiz A, Contreras J, Álvarez-Bustos G, López de Novales E. Estudio de algunos factores que pueden influir en el tratamiento con eritropoyetina de la anemia en hemodiálisis. *Nefrología* 2000; 20: 164-70.
 55. Eschbach JW, Aquiling T, Haley NR, Fan MJ, Blagg CR. The long term effects of erythropoietin therapy on fistula stenosis and plasma concentrations of PDGF and MPC-1 in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 978-82.
 56. Cannata JB, Díaz López JB. Alteraciones hematológicas en la insuficiencia renal crónica. In Llach F, Valderrábano F, ed. *Insuficiencia renal crónica*. Madrid: Norma; 1997. p. 423-47.
 57. Silverbeg D, Blum M, Peer G, Iaina A. Anemia during the predialysis period: a kidney to cardiac damage in renal failure. *Nephron* 1998; 80: 1-5.
 58. Kang DH, Yoon K, Han D. Acute effects of recombinant human erythropoietin on plasma levels of proendothelin-1 and endothelin-1 in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2877-83.
 59. Mattana J, Effiong C, Gooneratne R, Singhal PC. Risk of fatal cerebrovascular accident in patients on peritoneal dialysis versus hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1342-47.
 60. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kohtla A, Kiladjian JJ, Martín-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-75.